

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE 877^{N°}

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Raymond GIROD

Né le 16 Octobre 1913 à Paris

Externe des Hôpitaux de Paris

Essais de Sero-Anatoxithérapie Antidiphtérique chez l'Enfant

Travail du Service du Docteur DARRÉ

Hôpital des Enfants Malades

Président : M. NOBÉCOURT, Professeur

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

11 et 13, Rue de l'École de Médecine

PARIS

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Raymond GIROD

Né le 46 Octobre 1913 à Paris

Externe des Hôpitaux de Paris

Essais de Sero-Anatoxithérapie Antidiphtérique chez l'Enfant

Travail du Service du Docteur DARRÉ

Hôpital des Enfants Malades

Président : M. NOBÉCOURT, Professeur

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

11 et 13, Rue de l'École de Médecine

PARIS

1939

LE DOYEN TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie Médicale.	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINI
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	Clovis VINCENT.
Clinique d'Assistance Médico-Sociale	N...
	HAZARD
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) .. Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 J. BEZANÇON Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mile J. LEVY Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHTER Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.

HEITZ-BOYER ... Pathologie chirurgicale
 LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale
 LE LORIER Obstétrique.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale
 VANDESCAL Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ...	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLE- RY - RADOT			
SEZARY			
MM.	Clinique obstétricale.		
ECALLE			
METZGER			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Educacion physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

*qui restera pour moi un modèle vivant
d'abnégation et de travail.*

A MON PERE

le Docteur FERNAND GIROD

*qui fut mon premier maître et le guide
le plus sûr et le plus affectueux de
mes études.*

A MA FEMME

*dont l'intime collaboration me fut si
précieuse, en témoignage de ma pro-
fonde affection et de mon éternel atta-
chement.*

A MES FILS

PIERRE et MICHEL

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur NOBECOURT

Professeur de Clinique Médicale des Enfants
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur.

*En hommage de reconnaissance pour
le grand honneur qu'il nous a fait en
acceptant la Présidence de cette thèse.*

A Monsieur le Professeur G. RAMON

Sous-Directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre admiration et de notre respectueuse sympathie.

A notre Maître H. DARRE

Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades
et de l'Hôpital de l'Institut Pasteur
Officier de la Légion d'Honneur.

*qui nous a inspiré l'idée de cette thèse
et dont l'enseignement si amical nous
apprit à aimer la pédiatrie.*

*Qu'il veuille trouver ici l'assurance
de notre profonde et respectueuse reconnaissance.*

AU Docteur A. LAFFAILLE

Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur

qui depuis deux ans nous accueille dans son laboratoire, nous guide de ses conseils et nous accorde sa confiance. C'est à sa bienveillante sollicitude et à son affectueuse collaboration que nous devons le meilleur de ce travail. Nous lui exprimons notre profonde reconnaissance avec le témoignage de notre sincère gratitude.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stages

Monsieur le Professeur CARNOT.

Monsieur le Professeur DUVAL.

Monsieur le Professeur ABRAMI.

Monsieur le Docteur LABEY

Externat

1935. Monsieur le Professeur DUVAL.

1936. Monsieur le Docteur RIVET.

1937. Monsieur le Professeur HARVIER.

1938. Monsieur le Docteur DARRE.

1939. Monsieur le Docteur DESNOYERS.

INTRODUCTION

Si la sérothérapie spécifique est capable d'assurer la guérison d'une angine diphtérique lorsqu'elle est appliquée en temps voulu et à dose suffisante, elle ne réalise qu'une immunité transitoire et ne met pas à l'abri de rechutes ou de récurrences toujours possibles le sujet convalescent ou guéri, surtout lorsque celui-ci reprend sa place dans une collectivité où l'infection diphtérique règne à l'état endémique.

On peut évaluer à environ 50 % le nombre des sujets qui, à la suite d'une première atteinte de diphtérie, présentent une réaction de Schick positive ou chez lesquels le titrage de l'antitoxine sanguine révèle des taux inférieurs à un trentième d'unité antitoxique (critérium de l'immunité vis-à-vis de l'infection diphtérique). C'est dire combien il serait utile, par une vaccination antidiphtérique

bénévolement acceptée, de prémunir ces sujets contre une atteinte ultérieure, toujours possible, de la maladie.

L'expérience nous a trop de fois montré qu'il n'en était rien.

L'opinion trop couramment répandue qu'une première atteinte de diphtérie confère l'immunité empêche parents et parfois médecins de faire vacciner ces sujets.

Aussi est-on en droit de se demander si l'association de l'anatoxithérapie à la sérothérapie spécifique en cours de maladie ne pourrait réaliser cette immunité, tout en renforçant l'action curative du sérum.

L'idée d'utiliser les anatoxines non seulement dans la prévention mais encore dans le traitement des toxi-infections a été exprimée dès les premières publications de G. Ramon mettant en évidence ces deux nouveaux antigènes :

« Nous entrons donc en possession, écrivait cet auteur, d'une méthode générale permettant de transformer à volonté les antigènes les plus toxiques en antigènes inoffensifs ou, comme nous les avons appelés, en anatoxines, qui pourront être utilisées soit dans les thérapeutiques préventives et même curatives de certaines maladies de l'homme et des animaux. »

Il ne pouvait sans doute être question, du moins dans l'état actuel de nos connaissances, de recourir dans le traitement d'une affection telle que la diphtérie, dont l'évolution est souvent rapide, à l'anatoxine exclusivement.

En effet, l'immunité que l'anatoxine diphtérique provoque et à laquelle elle doit son efficacité dans la prophylaxie de la diphtérie est relativement lente à établir et, de ce fait, le malade risquerait de succomber avant d'avoir pu en tirer quelque profit pour son salut. L'injection de sérum antidiphtérique demeure donc, dans le traitement de la maladie diphtérique en évolution, la mesure primordiale et pressante; elle déverse dans l'organisme du malade l'antitoxine qui lui fournit immédiatement le moyen d'entrer en lutte contre l'intoxication envahissante.

L'application du sérum antidiphtérique au traitement de la diphtérie a donné sans doute les résultats les plus remarquables que nul aujourd'hui ne saurait contester. Grâce en effet à la sérothérapie antidiphtérique, de plus en plus judicieusement appliquée depuis la découverte de l'antitoxine diphtérique par Behring et Kitasato (1890), depuis surtout la retentissante communication de Roux et de ses collaborateurs au Congrès de Budapest (1894), grâce aussi aux perfectionnements réalisés en ce qui

concerne la production et l'activité du sérum antidiphtérique, la mortalité par diphtérie a notablement diminué au cours de ces quarante dernières années.

Les bienfaits de la sérothérapie connaissent cependant des limites fixées en particulier par la nature même de l'immunité procurée par le sérum antidiphtérique. Cette immunité « passive » est éphémère. Elle protège le malade soumis au traitement sérique durant quelques semaines au plus contre l'intoxication due au poison de Roux et Yersin élaboré au niveau de la muqueuse malade par le bacille de Löffler.

L'élimination rapide de l'antitoxine apportée par le sérum est à l'origine des rechutes qui apparaissent peu de temps après l'atteinte initiale de la diphtérie.

Certains cliniciens pensent, en outre, que la prompte disparition de l'antitoxine n'est pas sans influencer sur la gravité de certaines manifestations tardives de la diphtérie, et il leur paraît indiqué, pour prévenir ces manifestations ou pour essayer d'en atténuer la gravité, de pratiquer des réinjections de sérum au cours de la maladie. Mais ces réinjections ne sont pas toujours inoffensives, elles sont capables de causer des dommages aux orga-

nismes déjà plus ou moins profondément atteints par la toxi-infection.

De plus, l'immunité passive que confère le sérum administré au cours de la maladie ne peut, étant donné la brièveté de sa durée, mettre les sujets traités à l'abri des récives plus ou moins lointaines.

On sait, il est vrai, que la diphtérie est capable de laisser derrière elle l'immunité, et G. Ramon, Robert Debré et Jean Bernard l'ont montré il y a quelques années, et dernièrement, chez certains convalescents de diphtérie, ils ont constaté, après une baisse du taux de l'anatoxine, une augmentation parfois très importante de ce taux qui ne peut trouver son origine que dans un état d'immunité provoqué par la maladie elle-même. Ce n'est cependant pas là une règle générale, et une proportion plus ou moins grande de sujets demeurent ou redeviennent, après la diphtérie, réceptifs à une nouvelle atteinte, comme nous l'avons déjà signalé.

Il paraissait donc désirable de chercher, d'une part, à diminuer la fréquence et la gravité des manifestations tardives de la diphtérie, sans avoir recours pour cela aux réinjections de sérum plusieurs fois répétées au cours de la maladie, et qui ne sont pas sans présenter des inconvénients, parfois sé-

rieux; d'autre part, à éviter les rechutes précoces ou les récidives lointaines.

Pour atteindre ces différents buts, il était indiqué de chercher à associer la sérothérapie et l'immunisation par l'anatoxine spécifique. Mais sous quelle forme convenait-il de réaliser cette association? C'est pour répondre à cette question qu'une vaste expérimentation chez l'animal fut en premier lieu entreprise.

De tous les procédés expérimentés par G. Ramon, A. Boivin, R. Richou et Djourichitch : association de la vaccination anatoxique et de la sérothérapie spécifique dans des conditions diverses, utilisation de mélanges et de complexes variés d'anatoxine et d'antitoxine, etc..., c'est celui qui consiste à pratiquer d'abord l'injection simultanée de sérum et d'anatoxine, puis des injections successives d'anatoxine seule, qui, d'après les expériences rapportées, semble réunir le maximum d'avantages en ce qui concerne à la fois le degré d'immunité active conféré et les commodités de réalisation.

En effet, effectuées selon cette dernière technique, les expériences rapportées montrent que l'injection d'une forte dose de sérum antidiphthérique ne s'oppose pas au développement de l'immunité active qui résulte des injections d'anatoxine faites,

l'une en même temps, les autres après l'injection de sérum, à des intervalles de temps plus ou moins éloignés. Le taux de l'antitoxine d'origine active ainsi obtenu est sensiblement équivalent à celui qui fait suite à l'injection des mêmes doses d'anatoxine sans sérum antidiphtérique.

LA SERO-ANATOXITHERAPIE DIPHTERIQUE

CHEZ LE MALADE

HISTORIQUE

A vrai dire, l'association du sérum antidiphtérique et de l'anatoxine spécifique est pratiquée depuis assez longtemps déjà dans la prévention d'urgence de la diphtérie. Cette méthode de « séro-anatoxi-vaccination », établie expérimentalement par G. Ramon et A. Laffaille en 1925, puis appliquée en premier lieu avec Ch. Zøller à la prophylaxie du tétanos chez le blessé, est en effet depuis cette époque d'un usage courant en France lorsqu'il s'agit d'immuniser contre la diphtérie des enfants non encore vaccinés et placés en milieu contaminé : *Une première injection d'anatoxine diph-*

térique, suivie à quelques instants d'une injection de sérum de même spécificité qui est faite à un autre endroit du corps, après quoi la vaccination est continuée au moyen de deux autres injections d'anatoxine, ce qui porte à trois les injections vaccinales. Dans ces conditions, l'immunité active due aux injections plusieurs fois répétées d'anatoxine succède facilement, comme l'a montré une pratique déjà vieille de douze ans, à l'immunité passive procurée par le sérum. Soit dit en passant, on a fait dans différents pays, au cours de ces dernières années, des essais d'immunisation simultanée à l'aide d'une injection de sérum antidiphtérique et d'une seule injection « d'anatoxine alun » (par exemple, Paschlau et tout dernièrement L. Frey et E. Schmidt). Les résultats ont été médiocres, sinon nuls, surtout chez les enfants qui ne possèdent pas d'immunité naturelle. En effet, nous savons qu'une seule injection d'anatoxine, fût-elle concentrée, accompagnée ou non d'une injection de sérum, est incapable d'entraîner chez l'homme une bonne immunité. Il n'en est pas de même, l'expérience l'a montré, lorsque l'on fait suivre l'injection de sérum antidiphtérique de deux ou trois injections d'anatoxine. Dans ce cas, l'immunité active s'installe facilement.

Ainsi, la séro-vaccination antidiphtérique, réalisée selon la méthode instaurée par Ramon et dont l'efficacité est démontrée par une longue pratique, fournissait déjà une base solide à l'étude de la séro-anatoxithérapie.

Cependant, la réalisation pratique de la séro-anatoxithérapie chez le malade posait certains problèmes. On pouvait par exemple se demander si la sérothérapie de la diphtérie, qui exige une dose beaucoup plus considérable de sérum que la simple prévention, n'allait pas gêner ou même empêcher, par la présence d'une grande quantité d'antitoxine d'origine passive, l'établissement de l'immunité active que doit provoquer l'injection d'anatoxine. Sans doute l'expérimentation chez l'animal nous avait-elle rassuré sur ce dernier point, mais l'on ne peut conclure avec une certitude absolue de l'animal à l'homme. Ainsi, seuls les essais chez l'homme lui-même pouvaient nous fixer.

C'est sur ces bases que dès novembre 1907, à l'instigation de G. Ramon, allaient être entrepris dans différents hôpitaux parisiens les premiers essais de séro-anatoxithérapie antidiphtérique.

Notre maître le Dr H. Darré et A. Laffaille devaient publier en juillet 1938 les résultats de leurs observations, résultats qui allaient se montrer en tous points comparables à ceux rapportés simulta-

nément à la Société Médicale des Hôpitaux par R. Debré et Mallet, René Martin, Delaunay et Richou, Sohier et Jaulmes.

Les résultats obtenus étaient si encourageants qu'il fut décidé que désormais tous les jeunes enfants entrant au pavillon de la diphtérie de l'hôpital des Enfants-Malades seraient systématiquement soumis à la séro-anatoxithérapie.

C'est ainsi que, durant notre année d'externat dans le service de la diphtérie, nous avons pu suivre 170 malades dont les observations nous ont fourni la matière de ce travail.

Nous rapporterons d'abord les seuls résultats immunologiques pour aborder dans un second chapitre l'étude clinique des cas observés.

I

ETUDE IMMUNOLOGIQUE

Technique. — Dès son entrée dans le service, le malade reçoit dans la région sus-épineuse gauche une injection de 1/10 de cm³ d'une anatoxine diphtérique purifiée titrant 150 U. A. au cm³. Une demi-heure après, dans la région abdominale, une injection unique et massive de sérum antidiphtérique (18 à 40.000 unités suivant la gravité des cas).

Quarante-huit heures après, injection de 0,5 cm³ d'anatoxine, puis, à cinq jours d'intervalle, deux injections d'anatoxine respectivement de 1 et 2 cm³. L'injection d'épreuve de 0 cm³ 01 n'ayant pas déterminé de réaction grave, la première injection d'anatoxine fut d'emblée portée à 0,5 cm³, l'intervalle

entre les injections ultérieures ayant été dans certains cas porté à sept jours. Signalons enfin que, dans les derniers essais, l'anatoxine purifiée fut remplacée par l'anatoxine ordinaire du commerce (30 U. A.).

Chaque injection était précédée d'une prise de sang; la vaccination terminée, une prise de sang était régulièrement pratiquée tous les sept jours jusqu'à la fin de l'observation. Ainsi, on a pu déterminer des courbes aussi rigoureuses que possible des modifications de la teneur en antitoxine diphtérique du sérum sanguin des petits malades observés.



Nous rapporterons d'abord les résultats obtenus chez les sujets apparemment neufs de toute immunité antidiphtérique.

C'est au septième jour après l'injection simultanée d'anatoxine et de sérum qu'est déterminée la première valeur du pouvoir antitoxique du sérum. Il va sans dire qu'on ne peut à ce moment mettre en évidence que la seule antitoxine passive d'origine sérique dont le taux est essentiellement variable avec les sujets, sans qu'il soit possible, pour expliquer ces variations individuelles, de faire

intervenir l'âge, le poids du sujet, la gravité de l'infection, la quantité de sérum injectée. Ces taux variant de 1 à 10 unités au cm^3 , 4 unités étant le taux le plus fréquemment rencontré.

Les titrages suivants voient dans la grande majorité des cas le taux d'antitoxine s'abaisser progressivement, toujours selon un rythme variant avec les sujets vers un minimum atteint parfois dès le quatorzième jour, mais le plus souvent vers le vingt et unième ou trente-cinquième, avec des valeurs échelonnées de la demi-unité à moins de $1/30$ d'unité au cm^3 , traduisant dans ce dernier cas l'élimination quasi-totale de l'antitoxine passive.

L'apparition de ce minimum constitue une date critique : alors que chez les témoins soumis à la seule sérothérapie ce minimum va se maintenir (du moins dans deux cas sur trois) à son niveau le plus bas (moins de $1/30$ U. A.) pendant toute la durée de l'observation (trois à quatre mois), il ne constitue chez les sujets soumis à la séro-anatoxithérapie qu'une courte halte traduisant le moment où l'immunité active liée aux injections d'anatoxine va progressivement se substituer, peut-être après avoir coexisté avec elle, à l'immunité passive.

En effet, dès les titrages suivants, l'augmentation du pouvoir se manifeste nettement; les taux relevés

variant de $1/20$ à $1/2$ unité, parfois même plus considérables.

	<i>Unités</i>
Au 19 ^e jour.....	6 et 20
20 ^e —	$1/5$
21 ^e —	2 et 12
31 ^e —	$1/2$ et 5
36 ^e —	$1/5$
38 ^e —	$1/20$, $1/5$, $1/5$
41 ^e —	$1/2$ et 1
42 ^e —	$1/5$
43 ^e —	$1/5$
44 ^e —	$1/5$
46 ^e —	$1/5$
50 ^e —	1 et $1/5$
52 ^e —	$1/10$
53 ^e —	$1/5$
64 ^e —	$1/10$
70 ^e —	$1/3$
72 ^e —	$1/10$

Par la suite, le pouvoir antitoxique ne va cesser d'augmenter, tendant vers un maximum le plus souvent passager de $1/5$ à 25 unités pour s'abaisser, certes, mais tout en restant à des taux encore élevés, puisqu'en fin d'observation on peut noter :

	<i>Unités</i>
Au 50 ^e jour.....	1
54 ^e —	1 1/2
55 ^e —	8
60 ^e —	1
61 ^e —	1
62 ^e —	12
63 ^e —	8
66 ^e —	1/20
70 ^e —	1/30
72 ^e —	1/10 et 1/2
75 ^e —	20 et 4
76 ^e —	1/30
77 ^e —	5
78 ^e —	1
79 ^e —	1/5
80 ^e —	1/5
85 ^e —	1/5
89 ^e —	1
90 ^e —	1
91 ^e —	1/10
93 ^e —	4
95 ^e —	1/2
96 ^e —	1/5
106 ^e —	4
108 ^e —	2
109 ^e —	1/2

110°	—		1/2
111 ^a	—		1
119°	—		1/5
121°	—		1/2
134°	—		3 et 3
136°	—		1/20
138°	—		1
143°	—		1
145°	—		1/2
149°	—		1 et 5
150°	—		5
153°	—		1/10
158°	—		1/2
162°	—		7 et 11
164°	—		1/2
165°	—		1
177°	—		2 et 5
260°	—		1
378°	—		1/2

Quand nous aurons rappelé que la présence dans le sang d'au moins un trentième d'unité antitoxique témoigne de l'état réfractaire de l'organisme à la toxi-infection diphtérique, ne devons-nous pas reconnaître que ces malades ont bien été activement immunisés contre la diphtérie, les taux d'antitoxine relevés en fin d'observation étant nettement supé-

rieurs aux taux minima observés en cours de maladie au moment où l'immunité sérique active s'est substituée à l'immunité d'origine?

Ainsi donc, si importante qu'ait été la quantité de sérum injectée, elle n'a en rien entravé l'action de l'antigène anatoxique; nous irons même plus loin en affirmant que l'immunité active conférée par la séro-anatoxithérapie en cours de maladie est en tous points identique à celle obtenue chez les sujets sains par la seule vaccination anatoxique.



Quelle sera la valeur de cette immunité? Si courte que soit notre expérience, elle nous paraît tout de même pleine de promesses. La séro-anatoxithérapie résiste à l'épreuve du temps, puisque plusieurs mois après les injections d'anatoxine et de sérum nous relevons dans le sang de certains sujets des taux d'antitoxine de 1/2 à 2 unités, plus que suffisants pour assurer l'immunité. Toutes choses égales, d'ailleurs, ce sont là des taux que l'on ne relève pas toujours à la même époque chez des sujets sains soumis à la seule vaccination anatoxique et qui pourtant se sont montrés par la suite longtemps réfractaires à la toxi-infection diphtérique. Par simple analogie, nous pouvons supposer qu'il

en sera de même chez les sujets tributaires de la séro-anatoxithérapie. En tout cas, la marge est suffisante pour que l'on puisse espérer, même si le taux actuel d'antitoxine venait à baisser, une persistance du pouvoir antitoxique du sérum à un taux suffisant pour maintenir l'état réfractaire.

Est-ce à dire que tous les sujets soumis par nous à la séro-anatoxithérapie aient été immunisés? Comme dans la vaccination anatoxique, nous n'avons pas été sans observer des échecs. Sur 84 malades, 82 furent effectivement immunisés, soit 95,27 %, taux sensiblement comparable à celui des sujets sains immunisés par trois injections d'anatoxine; deux, chez lesquels le pouvoir antitoxique du sérum était tombé au-dessous de $1/30$ d'unité aux trente-huitième et quarante-neuvième jours, en même temps que la réaction de Schick se montrait positive, ne présentaient, aux soixantième et cent trente-troisième jours, la moindre trace d'immunité active.

Toujours en nous reportant à notre expérience de la vaccination antidiphthérique, nous avons déjà, chez trois malades en cours d'observation, pratiqué une injection de rappel de 2 cm^3 d'anatoxine au moment où le pouvoir antitoxique de leur sérum paraissait atteindre son minimum. Cette injection, qui ne s'accompagna d'ailleurs d'aucune réaction

locale ou générale, détermina une rapide augmentation du pouvoir antitoxique de 2 à 5 unités qui, en fin d'observation (trois mois environ), était encore de l'ordre de 1 unité.

L'injection de rappel pratiquée chez les deux sujets précités donna les mêmes résultats. Augmentation rapide en sept jours du pouvoir antitoxique : 1/2 unité, 5 unités. Dans ce dernier cas, six semaines après l'injection de rappel, le pouvoir antitoxique s'élevait encore à 4 unités. *Chez un témoin ayant perdu son immunité, l'injection unique de 2 cm³ d'anatoxine détermine une augmentation du pouvoir antitoxique qui n'a pas dépassé 1/5 d'unité.*

*
**

Il est une autre catégorie de sujets qui ont réagi d'une façon toute particulière à la séro-anatoxithérapie : ce sont, d'une part, des sujets qui ont été vaccinés complètement ou incomplètement, plus ou moins longtemps auparavant, chez lesquels l'immunité n'avait pu s'installer ou avait faibli jusqu'à un taux insuffisant pour les mettre totalement à l'abri de la diphtérie, et, d'autre part, des sujets qui ont antérieurement présenté une atteinte de diphtérie. Chez de tels sujets soumis à la séro-anatoxithérapie, deux faits remarquables ont été observés : la pré-

cocité de l'apparition de l'immunité active et la haute valeur qu'atteint le pouvoir antitoxique du sérum sanguin.

Par exemple, chez deux sujets, dès le septième jour après l'injection simultanée d'anatoxine et de sérum antidiphthérique, la teneur du sang en anatoxine s'élevait déjà à 30 unités par cm^3 , alors que la quantité de sérum injectée représentait 15 unités au cm^3 , ce qui, d'après l'expérience, devrait nous donner au maximum 10 unités au septième jour. On ne peut donc expliquer cette haute teneur du pouvoir antitoxique que par l'apparition quasi-immédiate de l'immunité active qui d'ailleurs devrait aller se renforçant, puisqu'aux douzième et quatorzième jours le taux antitoxique atteignait des maxima de l'ordre de 60 unités, les taux relevés en fin d'observation étant de 20 unités aux cent troisième et quatre-vingt-quatorzième jours. Dans un troisième cas, l'immunité n'apparaît qu'au quatorzième jour (4 unités) et après un maximum de 15 unités au vingt-neuvième jour, le pouvoir antitoxique du sérum est de 5 unités en fin d'observation au cent vingtième jour. Dans d'autres observations, il a été noté vers le treizième jour une baisse de l'immunité passive, l'immunité n'apparaissant par exemple dans certains cas qu'au dix-septième ou vingt et unième jour, avec des taux variant de

4 à 25 unités. Ici encore, les maxima sont plus précoces et plus élevés que dans la première catégorie de sujets; ils atteignent par exemple 60, 30, 15, 7, 6 unités entre le dix-septième et le vingt-neuvième jour et dans un cas seulement au soixante-dix-septième jour.

En résumé et par rapport aux injections d'anatoxine, l'apparition de l'immunité active se situe :

1 fois, 5 jours après la 1 ^{re} injection :	30 unités
1 — 7 — — 1 ^{re} —	30 —
1 — 3 — — 2 ^e —	4 —
1 — 7 — — 2 ^e —	25 —
1 — 5 — — 3 ^e —	12 —
2 — 7 — — 3 ^e —	4 à 7 —

Les taux relevés en fin d'observation ayant été :

15 unités au 59 ^e jour
12 — 64 ^e —
5 — 72 ^e —
3 — 81 ^e —
20 — 84 ^e —
1 et 3 — 100 ^e —
8 — 107 ^e —
1 — 112 ^e —
3 — 119 ^e —
2 — 127 ^e —

3	—	128°	—
6	—	136°	—
2	—	174°	—
*8	—	377°	—

Nous signalerons un cas un peu particulier : c'est celui d'un enfant qui, malgré une injection de rappel, n'avait pu acquérir l'immunité. Cet enfant contracte la diphtérie et est soumis à la séro-anatoxithérapie qui, pas plus que la vaccination, ne provoque chez lui l'apparition d'antitoxine d'origine active. Le quatre-vingt-douzième jour de l'observation, alors que le pouvoir antitoxique de sérum était inférieur à 1/30 d'unité, l'enfant reçoit une injection de rappel de 2 cm³ d'anatoxine diphtérique; sept jours après, le taux de l'anatoxine correspond à 1 unité 5 et atteindra un maximum de 5 unités; six semaines après l'injection de rappel, il est en core de 2 unités.

La séro-anatoxithérapie a été appliquée dans un cas de paralysie diphtérique survenue un mois après une angine diphtérique bénigne qui n'avait pas été traitée et chez un enfant ayant présenté une première atteinte de diphtérie quatre années auparavant. Ces sujets ont réagi à la séro-anatoxithérapie comme les sujets antérieurement vaccinés. Chez eux, en effet, l'immunité a été précoce et a atteint

un niveau élevé : 6 unités au quatorzième jour, soit sept jours après la deuxième injection; 25 unités sept jours après la troisième injection, les taux relevés en fin d'observation étant respectivement de 2 unités au cent septième jour, de 5 unités au cent quarante-neuvième jour.

Ici, la séro-anatoxithérapie a joué le rôle d'une véritable vaccination de rappel, chez des sujets qui conservaient d'une première immunisation une aptitude certaine à former de l'antitoxine, la répétition des injections d'anatoxine n'ayant fait que renforcer davantage cette aptitude. Cette aptitude se retrouve, d'ailleurs, chez les témoins vaccinés antérieurement par l'anatoxine, traités par la seule sérothérapie. De ce fait, ils s'immunisent activement à la faveur de la maladie, mais cette immunité est beaucoup plus lente à s'établir et le pouvoir antitoxique du sérum n'atteint pas, en général, les taux élevés constatés chez les malades tributaires de la séro-anatoxithérapie.

Nous pensons que c'est chez de pareils malades que nous pourrons, lorsque notre expérience clinique s'étendra à un plus grand nombre de cas, juger des heureux effets de la séro-anatoxithérapie antidiphthérique sur l'évolution de la toxi-infection diphthérique déclarée. Pour l'instant, nous en tenant aux seuls résultats que nous venons de rapporter,

nous pouvons affirmer que, du seul point de vue immunologique, la séro-anatoxithérapie diphtérique a fait ses preuves. Le but que nous nous étions proposé a été atteint : *l'injection simultanée d'anatoxine diphtérique et de sérum antidiphtérique, suivie, à des intervalles réguliers de cinq ou sept jours, de deux injections d'anatoxine diphtérique (1 et 2 cm³), est capable de déterminer, en cours de maladie, une immunité active, solide et durable, se traduisant par une notable augmentation du pouvoir antitoxique, immunité en tous points comparable à celle obtenue chez les sujets sains par la seule vaccination anatoxique.*

II

ETUDE CLINIQUE

Cent soixante-dix malades présentant une diphtérie cliniquement et bactériologiquement confirmée ont été, pendant la période du 1^{er} juillet 1938 au 1^{er} juillet 1939, traités systématiquement par la séro-anatoxithérapie au pavillon de diphtérie de l'hôpital des Enfants-Malades.

Ces 170 cas se répartissent ainsi :

Angines de gravité moyenne	58
Angines graves	57
Angines malignes	29
Corryzas diphtériques	8
Paralysies diphtériques	3
Laryngites diphtériques	2
Laryngites et angines	13

Un certain nombre de ces malades avaient subi la vaccination anatoxique d'une façon plus ou moins correcte. Nous observions enfin un cas d'angine récidivante quatre ans après une première atteinte et trois cas de paralysies diphtériques diverses après angines non traitées.

Tous ces malades sont entrés à l'hôpital du deuxième au huitième jour de la maladie.

Dans tous les cas, l'examen bactériologique a révélé la présence de bacilles diphtériques.

La séro-anatoxithérapie a été appliquée selon les directives examinées au début de notre travail.

*
**

LES RÉACTIONS — INOCUITÉ DE LA MÉTHODE

La méthode s'est immédiatement avérée inoffensive et les réactions locales ou générales qu'elle peut déterminer ne diffèrent en rien de celles que l'on observe au cours de la vaccination antidiphtérique et ne peuvent en aucun cas être préjudiciables au malade.

Sur 170 malades :

155 reçurent 3 injections

7	—	2	—
3	—	4	—
5	—	1	—

Nous les répartirons : en réaction nulle, faible ou forte, selon les réactions thermiques (réaction forte au-dessus de 39°).

Nous avons ainsi observé :

1° Lors de la première injection :

121	réactions nulles.
39	— faibles ($37^{\circ}7$, $38^{\circ}5$).
10	— fortes (39° et au-dessus).

2° Lors de la deuxième injection :

103	réactions nulles.
40	— faibles.
22	— fortes.

3° Lors de la troisième injection :

108	réactions nulles.
37	— faibles.
13	— fortes.

4° Lors de la quatrième injection, nous n'avons observé que des réactions faibles ou nulles.

De ces constatations il ressort que, parfois nulles, les réactions sont en général légères, exceptionnellement intenses, la température pouvant atteindre 40° , encore que dans ces cas elle reste passagère, disparaissant en douze ou vingt-quatre heures. Ré-

pétons que dans ces cas la réaction due à l'anatoxine n'a en aucune façon aggravé même momentanément la diphtérie et n'a entravé en rien l'action curative de la sérothérapie.

Ces résultats paraissent en opposition avec ceux que Darré, Loiseau et Laffaille avaient obtenus autrefois. En effet, lors de leurs premiers essais en 1924 d'association d'anatoxine et de sérum dans le traitement de la diphtérie, ces auteurs avaient été arrêtés par l'intensité des réactions et avaient pensé que les sujets atteints de diphtérie étaient hypersensibles à l'anatoxine diphtérique, constatation faite d'ailleurs simultanément par Zøeller, mais, contrairement à ce dernier, ils avaient rapporté cette hypersensibilité, non à l'anatoxine elle-même, mais aux protéines contenues dans le bouillon ayant servi à la préparation de la toxine. Devant la bénignité des réactions maintenant observées, Darré et Laffaille pensent que l'emploi d'une anatoxine diphtérique purifiée vis-à-vis de laquelle les sujets atteints de diphtérie ne sont nullement hypersensibles explique que ceux-ci réagissent comme des individus sains.

Depuis, employant non plus une anatoxine purifiée mais la simple anatoxine du commerce (30 U. A.), nous constatons cependant que les réactions peu fréquentes, il faut le dire, qui chez cer-

tains malades ont accompagné la première ou les premières injections d'anatoxine n'ont eu en règle très générale aucune tendance à s'exagérer lors des injections suivantes. Bien au contraire, leur intensité a le plus souvent décru, et nous pouvons penser avec Ramon que sous l'effet de la séro-anatoxithérapie et plus spécialement sous l'effet des injections successives d'anatoxine, l'allergie diphtérique chez ces malades diminue au lieu d'augmenter. Dans nombre de cas, d'ailleurs, l'allergie ne paraît même pas s'installer. Ce qu'il faut donc essentiellement retenir, c'est la *parfaite innocuité des injections d'anatoxine au cours ou au décours de la diphtérie*.

Il peut paraître paradoxal, après ce que nous venons de dire, de constater dans notre statistique une augmentation des réactions fortes lors des deuxième et troisième injections. Ces réactions sont facilement explicables par ce fait qu'observées au cinquième, septième, dixième ou douzième jour après l'injection de sérum, l'injection d'anatoxine coïncide avec l'apparition des accidents sériques. Aussi faudrait-il se garder de rapporter à l'anatoxine les accidents de la fièvre sérique dont les manifestations ne tardent pas d'ailleurs à devenir caractéristiques. Disons que l'emploi combiné de l'anatoxine et du sérum ne les modifie ni en bien, ni en mal, et n'in-

fluence en rien leur date d'apparition, leur fréquence et leur importance.

*
**

Valeur thérapeutique. — L'inocuité de la méthode ainsi établie, quelle en est la valeur thérapeutique? Les résultats sont-ils supérieurs à ceux que donne le sérum antidiphtérique seul?

Sur 138 cas de diphtérie de moyenne intensité ou de diphtérie sévère malgré l'extension souvent importante des fausses membranes, nous notons 2 paralysies vélopalatines légères sans autre complication. Un décès, cependant, survenu au quarante-cinquième jour chez un petit malade présentant une paralysie du voile mais en pleine éruption de varicelle. L'apparition de cette maladie intercurrente ne suffirait-elle pas à elle seule à expliquer l'issue fatale? Tous les autres malades ont guéri normalement, bien qu'un certain nombre d'entre eux aient été traités tardivement au troisième ou quatrième jour de la maladie.

Plus intéressante encore est l'évolution dans les cas de diphtéries malignes.

Éliminant 6 décès survenus du premier au cinquième jour, qui ne sauraient être retenus, l'action de la séro-anatoxithérapie n'ayant pu encore se

faire sentir, il nous reste 23 cas de diphtérie maligne, pour la plupart formes hypertoxiques, chez lesquelles étaient apparus dès les premiers jours de la maladie une paralysie précoce du voile avec fausses membranes étendues, haleine fétide, énorme adénopathie, hémorragies, parfois jetage séro-sanguinolent comportant des signes de malignité tels qu'on ne pouvait s'empêcher de porter un diagnostic fatal lors de l'entrée des malades dans le service.

Nous n'avons eu à enregistrer qu'un seul décès survenu au vingtième jour, en pleins accidents urémiques, chez une enfant dont le taux d'antitoxine était tombé à la veille de sa mort à moins de 1/30 d'unité. Dans tous les autres cas, les manifestations morbides, locales et générales, du premier septennaire de la maladie ne présentent aucune particularité. Ce tableau est sensiblement le même que dans les diphtéries traitées uniquement par le sérum. Les divers autres signes de syndromes secondaires ont évolué rapidement vers la guérison, s'accompagnant d'une notable augmentation du pouvoir antitoxique du sérum sanguin, de 3 à 12 unités.

Les manifestations tardives paraissent nettement atténuées, ainsi qu'en témoigne la rareté des paralysies dans nos observations, puisque dans les formes moyennes, sévères et malignes, nous ne notons que 6 cas sur 157 malades observés, soit 3,82 %

au lieu de 8 à 12 %, taux habituellement relevé chez les malades soumis à la seule sérothérapie, l'absence de paralysie généralisée dans les formes malignes devant être particulièrement soulignée.

La mortalité sur 164 cas s'abaisse à 1,21 % pour la période 1938-1939, pendant laquelle fut systématiquement pratiquée la séro-anatoxithérapie, au lieu de 3,20 à 4,60 % au cours des années précédentes où la seule sérothérapie avait été mise en œuvre.

Ces résultats sont excellents, supérieurs à ceux que l'on observe d'ordinaire; toutefois, il faudrait un nombre d'observations beaucoup plus grand pour établir indiscutablement que cette nouvelle méthode thérapeutique peut renforcer l'action bien-faisante des sérums antidiphtériques et guérir des malades jusqu'ici condamnés.

Ce qui est acquis dès maintenant, c'est que cette méthode inoffensive, n'exposant qu'exceptionnellement à des réactions un peu vives mais nullement dangereuses, mérite d'entrer dans la pratique médicale courante. Elle offre le grand avantage d'immuniser activement les malades et de les mettre ainsi à l'abri des rechutes et des récidives de la diphtérie. On est en droit, dès maintenant, d'espérer que cette immunisation active est de nature à renforcer et à compléter l'action du sérum au début de la maladie

et surtout à diminuer la fréquence et la gravité des accidents tardifs, c'est-à-dire des paralysies, jusqu'ici rebelles à la thérapeutique spécifique de la diphtérie.

Nous l'appliquerons dorénavant à tous les cas de diphtérie qui se présenteront à notre observation, et nous publierons ultérieurement les résultats obtenus; s'ils confirment ce que nous venons d'exposer, nous devons à la découverte de Ramon un nouveau progrès dans la lutte contre la diphtérie, non plus seulement au point de vue préventif mais aussi au point de vue curatif.

CONCLUSIONS

Basée sur l'expérimentation poursuivie chez l'animal et sur une pratique déjà longue de la sérovaccination anatoxique préventive (antidiphtérique et antitétanique), une méthode nouvelle du traitement de la diphtérie a été instituée, qui consiste à *effectuer chez le malade en premier lieu l'injection simultanée de sérum antidiphtérique et d'anatoxine spécifique, puis, à des intervalles de temps convenables, des injections d'anatoxine seule.*

Les résultats immunologiques recueillis chez un nombre déjà important de malades prouvent indiscutablement que la séro-anatoxithérapie ainsi mise en pratique est bien capable de réaliser la continuité de l'inocuité passive due au sérum antidiphtérique et de l'immunité active que lui confère l'anatoxine.

L'injection unique d'anatoxine diphtérique faite conjointement avec l'injection de sérum n'entraîne la formation d'antitoxine que chez un nombre limité de sujets, chez ceux qui possèdent déjà un début d'immunité naturellement acquise.

En admettant même que, dans la séro-anatoxithérapie, l'administration du sérum puisse gêner quelque peu l'action immunisante de la première injection d'anatoxine, celle-ci, comme l'ont indiqué dès 1925 G. Ramon et A. Laffaille, ne demeure pas sans influence sur l'organisme pour le préparer à réagir aux injections ultérieures d'anatoxine.

En effet, si à l'injection simultanée de sérum et d'anatoxine font suite des injections répétées d'anatoxine, on assiste plus ou moins rapidement, chez l'homme comme chez l'animal, au développement de l'immunité dont l'origine active ne saurait être mise en doute.

Le développement de cette immunité active est variable suivant les malades.



Appliquée au traitement de la diphtérie, la séro-anatoxithérapie s'est montrée non seulement inoffensive mais encore efficace.

Les réactions locales ou générales observées à la suite des injections d'anatoxine ont été, dans l'en-

semble, bénignes et dans tous les cas très supportables. Et, en aucun cas, il nous a été donné de constater des réactions relativement fortes comparables à celles naguère décrites chez les convalescents de diphtérie soumis à la vaccination antidiphtérique, réactions qui ne pouvaient être rapportées qu'à un état d'allergie vis-à-vis des substances d'origine diphtérique. Les réactions peu marquées que nous avons observées lors des premières injections d'anatoxine ne se sont jamais exagérées lors des injections suivantes, même lorsque ces injections ont été faites pendant ou longtemps après la convalescence, ce qui tendrait à démontrer que sous l'effet de la séro-anatoxithérapie l'allergie diphtérique chez les malades diminue au lieu d'augmenter.

Il ressort de nos observations que l'anatoxithérapie associée à la sérothérapie ne contrarie en rien les effets de celle-ci. La guérison est survenue dans la plupart des cas sans complications sérieuses et les manifestations tardives paraissent nettement atténuées, ainsi qu'en témoigne la rareté des paralysies dans nos observations : 2,5 % au lieu de 8 à 12 %. L'absence des paralysies généralisées dans les formes malignes devant être tout particulièrement signalée.

La mortalité sur 170 cas s'abaisse à 1,11 % pour la période 1938-39 pendant laquelle fut pratiquée

systématiquement la séro-anatoxithérapie, au lieu de 3,20 à 4,6 % au cours des années précédentes où seule la sérothérapie avait été mise en œuvre.

Ces résultats sont excellents et supérieurs à ceux que l'on observe d'ordinaire.

Ce qui est acquis dès maintenant, c'est que cette méthode inoffensive, n'expose qu'exceptionnellement à des réactions un peu vives, mais nullement dangereuses, mérite d'entrer dans la pratique médicale courante. Elle offre le grand avantage d'immuniser activement les malades et de les mettre ainsi à l'abri des rechutes et des récidives de la diphtérie. On est en droit, dès maintenant, d'espérer que cette immunisation active est de nature à renforcer et à compléter l'action du sérum au début de la maladie et surtout à diminuer la fréquence et la gravité des accidents tardifs, c'est-à-dire des paralysies, jusqu'ici rebelles à la thérapeutique spécifique de la diphtérie.

Après une expérience de bientôt deux ans, nous pouvons dire que la découverte de Ramon constitue un nouveau progrès dans la lutte contre la diphtérie, non plus seulement au point de vue préventif, mais aussi au point de vue curatif.

Vu :

Le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu :

Le Président de Thèse,
NOBÉCOURT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Darré (H.) et Laffaille (A.). — Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 22 juillet 1938.

Debré (R.) et Mallet. — Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp., juillet 1938.

Eck. — Les paralysies diphtériques. Thèse Paris.

Gunther Paschlau. — Klin. Wochsch., t. 18, 1939, pp. 7 et 60.

Léopold Frey et Ekkchard. — Schmid. Zeitch. f. Immun., t. 95, juin 1939, p. 486.

Martin (R.), Delaunay (A.), Richou (R.). — Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, n° 26, 22 juillet 1938.

Ramon (G.). — Annales Institut Pasteur, 39, 1925, p. 1.

Ramon (G.). — Annales Institut Pasteur, 47, 1931, p. 339.

Ramon (G.), Debré (R.) et Bernard (J.). — C. R. Soc. Biol., 114, 1933, p. 1091.

Ramon (G.), Debré (R.) et Bernard (J.). — Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp., n° 5, 4 févr. 1938.

Ramon (G.) et Laffaille (A.). — C. R. Soc. Biol., t. 98, 1925, p. 582.

Ramon (G.) et Zæller (Chr.). — Ann. Institut Pasteur, t. 41, 1927, p. 803.

Ramon (G.). — Annales de Médecine, t. 42, n° 3, octobre 1937, p. 314.

Ramon (G.). — Presse Médicale, n° 53, 2 juillet 1938.

Sohier et Jaulmes. — Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, n° 26, 22 juillet 1938.

